Aus der Psychiatrischen und Nervenklinik der Universität Erlangen.
(Direktor: Univ. Professor Dr. Fr. Meggendorfer.)

Die tuberöse Sklerose.

Klinischer und genealogischer Beitrag.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der zahnärztlichen Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexanders-Universität Erlangen

vorgelegt von
Josef Hub
aus Oberkratzau/Deutsch-Böhmen

Tag der mündlichen Prüfung: 6. 4. 1937

1939
Buchdruckerei Karl Döres, Erlangen, Jägerstraße 3.

1940 №50

Referent: Professor Dr. Fr. Meggendorfer.

Dekan: Professor Dr. Fr. Jamin.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen lieben Eltern!

Die tuberöse Sklerose ist die knotige Verhärtung im Gehirn, die meistens verbunden ist mit Veränderungen in verschiedenen Organen des Körpers, so auf der Haut: Adenoma sebaceum Pringle, Naevi, Fibrome, ferner Netzhauttumoren, Pankreastumoren, Tumoren in den Nieren, Herzmuskelveränderungen und Veränderungen auf den Schleimhäuten. Neben diesen genannten Symptomen kommt vielfach Epilepsie und Schwachsinn vor. Natürlich werden diese Befunde nicht jedesmal alle zusammen vorhanden sein, und deshalb ist die Krankheit je nach dem Vorkommen der einzelnen Symptome von Josephy in drei Gruppen eingeteilt worden:

1. Die „klassischen" Fälle; diese sind charakterisiert durch Epilepsie und Schwachsinn und meistens, aber nicht immer, durch Hautveränderungen; dabei unterscheidet er wieder Untergruppen:
   a) Fälle mit Epilepsie ohne Schwachsinn,
   b) Fälle mit Schwachsinn ohne Epilepsie,
   c) Abart, Fälle mit den Symptomen eines wachsenden Hirntumors.
2. Fälle mit Symptomen von Seiten erkrankter Organe; hier teilt er unter in Fälle mit Nierentumoren mit oder ohne psychische Erscheinungen.
3. Die Abortivfälle, das sind solche, bei denen nur Hautveränderungen zu beobachten sind, ohne daß bei klinischen Untersuchungen Anzeichen von Organveränderungen gefunden werden oder gar psychische Störungen wie Epilepsie oder Schwachsinn festgestellt werden können. Es sind jedoch Fälle beschrieben worden, wo aber trotzdem epileptische Anfälle noch im hohen Alter eintraten.

So beschreiben Gutmann-Hallervorden einen Fall: Ein Bauunternehmer, der tüchtig und geistig hochstehend war, erkrankte plötzlich mit 47 Jahren mit leichten neurologischen Symptomen, bekam mit 70 Jahren seinen ersten epileptischen Anfall und starb mit 77 Jahren. Die Sektion ergab die typischen Veränderungen des an tuberöser Sklerose erkrankten Gehirnes.

Andererseits gibt es wieder Fälle mit schweren und ausgedehnten Herden im Gehirn, ohne daß psychische Störungen vorhanden sind. Kirch-Hertel fanden die typischen Veränderungen des Stirn- und Scheitellappens sowie Ventrikeltumoren bei einem 67jährigen Manne, der keine ausgesprochenen psychischen Störungen gezeigt hatte und nur als eigenbrödlerisch und still bekannt war. Im Gegensatz hierzu steht der Fall von Jakob, bei dem die Sektion die typischen Veränderungen im Sinne der tuberösen Sklerose nur einer Gehirnwindung ergab, bei dem aber die klinischen Symptome Epilepsie und Schwachsinn vorhanden gewesen waren. Stewart berichtet von einer 21jährigen Frau, die nie irgendwelche krankhaften Störungen vorher gezeigt hatte, plötzlich nach einer Kopfwaschung beim Friseur zu Boden fiel und starb. Die Autopsie ergab außer einer Thymuspersistenz normale Organverhältnisse. Im Gehirn wurden zahlreiche Knotenbildungen in der Rinde gefunden. Der histologische Befund ergab Glia-Riesenzellen und Gliosen in den Knoten. Diese Affektion wird als eine forme fruste der tuberösen Sklerose angesehen, bei welcher der Tod durch einen einmaligen epileptischen Anfall herbeigeführt worden ist. Bemerkenswert sei nur das vollständige Fehlen anderweitiger Erscheinungen der tuberösen Sklerose, so von Hauttumoren und Intelligenzstörungen.

Die mit den psychischen Symptomen meistens verbundenen Geschwulstbildungen werden von den meisten Autoren als Fehlbildungen, von einigen als Neubildungen, von anderen als Mißbildungen des Gewebs- bzw. Organaufbaues aufgefaßt und als Entwicklungsstörungen mit „blastomatösem" Einschlag bezeichnet. Weiterhin kann es fast als erwiesen gelten, daß es sich bei der tuberösen Sklerose um eine Erbkrankheit handelt und daß der Erbgang wahrscheinlich als dominant anzusehen ist. Wenn auch die Heredität in vielen Fällen nicht nachzuweisen ist, so muß nach Josephy angenommen werden, daß Träger der Krankheit entweder im frühesten Kindesalter an Anfällen schwerster Art gestorben sind oder daß die Manifestationen der Erkrankung bei sogenannten „gesunden" Mitgliedern der Sippe übersehen worden sind oder daß Krankheitsträger schon tot geboren worden sind.

Bei der Besprechung der Klinik der tuberösen Sklerose ist zu sagen, daß das Auftreten der Krankheit in den meisten Fällen durch epileptische Anfälle angezeigt wird und man erst dadurch auf gleichzeitig vorhandenes Adenoma sebaceum oder andere Organerkrankungen aufmerksam wird. Die Anfälle treten meist schon in der frühesten Kindheit auf; so wurden Fälle berichtet, bei denen die Anfälle mit 2, 3, 6 und 10 Jahren erstmals beobachtet wurden. Andererseits wurden Fälle mitgeteilt, wo die Epilepsie sehr lange

latent war, so daß die ersten Anfälle mit 20 und 30 Jahren, in einem Falle sogar erst mit 70 Jahren sich einstellten. Bei den meisten Patienten sind dann aber schon viel früher Adenoma sebaceum, Fibrome (meistens gestielte weiche) an Hals, Zahnfleisch und Nagelfalz oder Naevi beobachtet worden. Auch Symptome wurden gefunden und beschrieben, die auf Tumoren der Nieren, des Pankreas und des Herzens zurückzuführen waren.

Entdeckt und zum ersten Male beschrieben wurde die tuberöse Sklerose von Bourneville, der ab 1881 einige Fälle veröffentlichte und der Krankheit auch den Namen gab. Nach ihm ist die tuberöse Sklerose die knotige Verhärtung im Gehirn. Diese Bezeichnung drückt jedoch nicht die Gesamtheit des Krankheitsbildes aus. Trotzdem konnten sich andere Namensvorschläge, wie der von Sherlock „Epiloia" oder von van der Hoeve „Phakomatosis Bourneville" oder „Neurinomatosis centralis" von Orzechowsky und Nowizki oder „Gliomatosis" und „Spongioblastomatosis centralis" von Bielschowsky nicht durchsetzen. Hartdegen war der erste, der ein Gehirn mit den typischen Merkmalen der tuberösen Sklerose histologisch untersuchte und unabhängig von Bourneville auf pathologisch-anatomischem Wege die ersten Befunde der tuberösen Sklerose sicherstellte. Daß die Hirnveränderungen in gesetzmäßigem Zusammenhang mit den Geschwulstbildungen der inneren Organe und den Hauterkrankungen, wie Naevi, Adenoma sebaceum und Fibrome, stehen, haben Ponfick, Vogt und Pringle nachgewiesen. Auf dem Gebiete der Histopathologie und der Pathogenese der Erkrankung sind die ersten grundlegenden Arbeiten von Bielschowsky und Gallus herausgegeben worden, auf denen alle jüngeren Autoren, wie Berg, Jakob, Kufs, Schuster, Pollak, Josephy u. a. aufbauen. Im Folgenden sei nun auf die einzelnen Krankheitserscheinungen und Krankheitsbilder der tuberösen Sklerose näher eingegangen.

Für die Anfälle betont Gallus, daß sie in den weitaus meisten Fällen in serienweisen Häufungen auftreten und zwischen diesen Serien längere anfallsfreie Intervalle liegen. Bei einer 25jährigen Frau habe er Anfälle immer zur Zeit der Menses beobachtet, an drei Tagen des Monats, während die übrige Zeit anfallsfrei gewesen sei. Die einzelnen Insulte böten nichts Charakteristisches, sondern stellten die aus der Klinik der Epilepsie bekannten Typen dar. Es kämen ganz allgemein akut einsetzende Krämpfe vor, solche mit Aura und solche, die den Jacksontyp bieten. Auch petit mal käme vor, Dämmerzustände seien wenig beobachtet worden. Josephy bezeichnete als auffällig, daß bei den ausgesprochenen umschriebenen Veränderungen des Gehirns nicht mehr Kranke Jacksonanfälle aufweisen.

Der Schwachsinn, der sehr oft in Verbindung mit der tuberösen Sklerose beobachtet worden ist, ist wahrscheinlich eine Folge der großen Verheerungen, die die Krankheit in den Gehirnen und in den übrigen Organen setzt. Wenn nach Weygandt schon früh einsetzende Tuberkulose, angeborene Syphilis, Malaria, Rachitis, Ernährungsstörungen und angeborene Herzfehler der Grund für ein geistiges Zurückbleiben hinter der Normalaltersstufe um einige Jahre sein kann, dann wird es wohl um so mehr auch bei der tuberösen Sklerose zutreffen, wo neben den großen Veränderungen der Haut außerdem noch Herz-, Nieren-, Pankreastumoren und Schleimhautveränderungen vorkommen, in der Hauptsache aber darüber hinaus die Erkrankung sich über weite Partien des Gehirnes erstreckt. Dieses vielseitige Beanspruchtwerden des ganzen Körpers wird wahrscheinlich auch zur Folge haben, daß die geistige Entwicklung in den meisten Fällen zurückbleibt. Das Gehirn allein dafür verantwortlich zu machen, dürfte schon deshalb verfehlt sein, da Fälle bekannt und veröffentlicht worden sind, bei denen Menschen bei voller geistiger Frische aus irgendwelchen anderen Ursachen plötzlich starben und erst die Sektion des Gehirnes das Vorhandensein einer tuberösen Sklerose aufzeigte. Man könnte versucht werden anzunehmen, daß die Krankheit sich erst in dem Zeitpunkt des Todes voll entwickelt hat und dann das Krankheitsbild das der sogenannten klassischen Fälle, vielleicht mit Epilepsie und fortschreitender Verblödung, geworden wäre, wenn nicht der einmal plötzlich einsetzende epileptische Anfall dem Leben sofort ein Ende gemacht hätte. Der von Stewart berichtete und oben schon angeführte Fall dürfte hier wohl als Beispiel angezogen werden können.

Im allgemeinen wird der Schwachsinn in drei Grade eingeteilt: die Debilität, die Imbezillität und die Idiotie. Brugger teilt den Schwachsinn in vier Gruppen unter, indem er vor der Debilität noch die Schwachbegabten absondert. Bis jetzt sind noch keine statistischen Berechnungen herausgekommen, aus denen hervorginge, welcher dieser Grade bei tuberöser Sklerose am häufigsten in Erscheinung tritt, doch stimmen die Autoren alle darin überein, daß

1. der Schwachsinn im Verlauf der Krankheit im allgemeinen zunimmt und in ganz schweren Fällen in Idiotie endet und
2. immer dann von vorneherein in der stärkeren Form auftritt, je mehr die Eltern und Voreltern belastet sind.

Borremanns, Dyckmans und van Baegert berichteten von einer alten flämischen Familie, in deren Ascendenz außer Alkoholismus keine psychischen Störungen vorgekommen seien;

Großmutter gesund und ohne Adenoma sebaceum, Großvater Alkoholiker. 2 Söhne Alkoholiker. Die Nachkommen der ersten und zweiten Tochter seien gesund. Die Nachkommen der dritten Tochter wiesen Schwachsinn aller drei Grade mit tuberöser Sklerose auf. Auch Ley teilt einen Fall von tuberöser Sklerose mit, bei dem der Patient neben Naevus Fibrome, Krampfanfälle, Retinatumor bei vollkommen normaler Intelligenz aufweist. Von seinen drei Töchtern stirbt die eine an Krämpfen, die zwei überlebenden sind Idioten mit allen Anzeichen der tuberösen Sklerose, also sogenannte klassische Fälle.

Die hauptsächlichsten Hautveränderungen, die in Verbindung mit der tuberösen Sklerose vorkommen, sind Adenoma sebaceum, Naevi (vasculares, anaemici, verrucosi), Fibrome, Schleimhautveränderungen und Netzhauttumoren.

Das Adenoma sebaceum wurde zum ersten Male von Pringle beschrieben und hat nach ihm den Namen Adenoma sebaceum Pringle oder Naevus Pringle erhalten. Es kommt vor als kleine weißlich-gelbe bis braune oder dunkelrote, runde oder halbovale Knötchen von Stecknadelkopf- bis Erbsengröße, die auf der Haut frei verschieblich sind und keine Schmerzen bereiten. Sie sind oft diffus über das Gesicht verstreut, doch haben in der Anordnung die meisten Autoren die Schmetterlingsform beobachtet, die vom Nasenrücken ausgehend sich über die Nasolabialfalte auf die Wangen ausbreitet und sehr oft auch auf das Kinn übergreift. Diese Knötchen werden meistens von einem Netz erweiterter Kapillaren begleitet. Reitmann sah diese Hauteffloreszenzen auch am Hals, Kothe am Nacken und auf den Gliedmaßen. Auch soll das Gesicht ganz freibleiben können und das Adenoma sebaceum nur an Rumpf und Gliedmaßen aufgetreten sein. Zutage tritt das Adenoma sebaceum entweder schon im frühesten Kindesalter, manchmal aber erst während der Pubertätszeit. Wie schon erwähnt, kommt es in Verbindung mit Schwachsinn vor, doch kann diese Kombination auch ausbleiben, wie folgende Fälle von Kreyenberg, Delbanco und Haack dartun:

Fall 1. Mutter nervös, Vater ohne psychische Störungen, 1 Schwester des Vaters ist an Lungentuberkulose verstorben, 1 Bruder des Vaters war Epileptiker, eine andere Schwester des Vaters soll merkwürdig und eigenartig gewesen sein. Großeltern gesund, ohne Anomalie. Patient hatte im 1. Lebensjahr Anfälle. Mit 3 Jahren Anstaltsaufnahme, ein Adenoma sebaceum wurde damals nicht festgestellt. Er lernte spät laufen, hatte in seiner Jugendzeit häufig epileptische Anfälle, Erregungszustände, in denen er brutal wurde. Mit 12 Jahren kam er erst in die Anstaltsschule,

mit 1¼ Jahren rechnete er nur von 1—10, las dagegen fließend und mit Verständnis, stellte sich aber nur ganz einseitig auf Geschichtsbücher ein, die er sich auch nachts nicht wegnehmen ließ. Nach seiner Schulentlassung konnte er nur zu leichten Haus-, Flecht- und Webarbeiten verwendet werden. Mit 20 Jahren hatte er 10—15 Anfälle mit Dämmerzuständen und Halluzinationen, daneben vermehrte Erregungszustände, wobei er brutal und gewalttätig wurde. Der Befund der inneren Organe ergab außer einer deutlichen Schilddrüsenvergrößerung und einer Dilatation des Herzens keine Besonderheiten. Auch neurologisch ließen sich keine Störungen feststellen. Seit dem 8. Lebensjahr entwickelte sich ein Adenoma sebaceum, das besonders die Nasolabialfalte und schmetterlingsförmig beide Wangen bedeckte. Im Nacken und zwischen den Schulterblättern fanden sich zahlreiche Fibromata pendula- und siebartige Talgdrüsenwucherungen, sowie kaffeebraune kleine Naevi in geringerer Anzahl.

Fall 2. Zwei Brüder und eine Schwester gesund; die Mutter hatte 1 Abortus. Eine Schwester der Mutter war wegen Dementia paranoides anstaltsbedürftig. Großeltern gesund. Patient erlernte das Gehen mit $1\,^1/_4$ Jahren, jedoch nie das Sprechen. Im zweiten Lebensjahr erstmals Krämpfe. Mit 6 Jahren Anstaltsaufnahme. Er zeigte große motorische Unruhe, war sehr unsauber, was sich in den nächsten Jahren etwas besserte. Mit 10 Jahren hatte er durchschnittlich 10—20 Anfälle und Erregungszustände, in denen er gewalttätig wurde. Außer unartikulierten Lauten sagte er nur: „Mamma". Innere Organe o. B. Am Nervensystem sind keine Veränderungen nachzuweisen, auffallend sind nur etwas Grimassieren und choreatiforme Bewegungen. Mit 3 Jahren entwickelte sich ein Adenoma sebaceum, Typus Pringle, von Jahr zu Jahr an Größe und Umfang zunehmend. Der übrige Körper zeigte keinerlei Naevi.

Fall 3. 33jährige Patientin, über Belastung ist nichts angegeben. Angeblich immer gesund gewesen, Menstruation normal. Mit 21 Jahren Partus, Kind nach 8 Tagen an Lebensschwäche gestorben. Innere Organe o. B. Im 2. Lebensjahr entwickelte sich ein Adenoma sebaceum, welche sich über beide Wangen schmetterlingsförmig ausbreitete. Auf dem Rücken zahlreiche kaffeebraune Naevi. Bemerkenswert ist noch eine zeitweilige psychische Veränderung — nach einer ergebnislosen Höhensonne- und Röntgenstrahlenbehandlung des „Ausschlags" —, leichte Reizbarkeit und Selbstmordgedanken.

Fall 4. 6jähriges brasilianisches Mädchen, somit Verständigung erschwert. Nach Angabe der Eltern normal, sogar recht aufgeweckt,

nur manchmal recht ernst. Auf Gesicht, Nase, Lippen und Wangen typisches Adenoma sebaceum.

Fall 1 und 2 sind Beispiele für die Kombination mit Schwachsinn, Fall 3 zeigt psychisch wenig Auffälliges (Reizbarkeit, zeitweilige Suicidgedanken), bei Fall 4 fehlen psychische Besonderheiten bis jetzt anscheinend ganz.

Histologisch unterscheiden wir nach Winkler vier verschiedene Arten des Adenoma sebaceum:

1. den Typus Caspari: nur oder fast nur aus normal gebauten Talgdrüsen zusammengesetzte Tumoren,
2. den Typus Pringle: Tumoren aus Talgdrüsengewebe + Angiomatose + Fibromatose,
3. den Typus Darier: Fibromatose + Angiomatose ohne Talgdrüsenvermehrung,
4. den Typus Perry: Schweißdrüsen-Naevi.

Gans ist der Meinung, daß eine strenge Trennung zwischen den einzelnen als Typen beschriebenen Formen des Adenoma sebaceum nicht zu Recht bestehe, daß er also kaum Unterschiede zwischen dem Typus Hallopau-Leredde und Barlov gäbe. Auch sei die Bezeichnung Adenoma sebaceum irreführend, weil es sich nur um eine Hyperplasie handele.

In diesem Zusammenhang muß erwähnt werden, daß mit dem Adenoma sebaceum meist noch andere Hautveränderungen zugleich vorkommen. Das sind die Naevi vasculares anaemici, die im Gesicht, am Hals und anderen Körperstellen gefunden wurden. Weygandt sah auch öfter starke Komedone und einmal halbseitig hochgradig entwickelte keratinöse Papillome. Nebenher treten gestielte Fibrome an Hals, Ohrläppchen, Hals und anderen Körperstellen auf, nicht selten sind Naevi verrucosi, Pigmentierungen und Dipigmentierungen der Haut. Mißgeschwülste, wie Fibro- und Myolipome, hat Fischer, Angiofibrolipome Bielschowsky beschrieben. Weygandt teilt uns einen Fall mit, wo der Rücken des Patienten mit zahlreichen verhornten flachen Wärzchen bedeckt war, und zwar zebraartig angeordnet, die aber außerdem auch an anderen Körperstellen auftraten. Sehr oft sind auch an Mundschleimhaut Papillome und Fibrome an der Gingiva beobachtet worden, und das Wachstum der Hand- und Fußnägel wird sehr oft durch Nagelfalztumoren stark behindert. Diese Tumoren sind ebenfalls Fibrome. Kuchenmeister beobachtete ebenfalls Veränderungen sogar an den Schleimhäuten des Mastsarmes und der Blase. Die Chagrinlederhaut hat Schuster als eigenartige Stellen in der gesunden Haut beschrieben, in denen parallel laufende

Furchen vorhanden sind, die gelegentlich auch leicht erhaben sein können.

Zur Genese des Adenoma sebaceum äußert sich Gans wie folgt: „Unentschieden ist noch, ob diese Geschwulstform auf einen Embryonalkeim zurückzuführen ist, der im epidermalen Hautanteil liegen geblieben ist, oder ob es sich um eine Metaplasie eines bereits anormalen ausdifferenzierten Gewebes handelt. Die Einreihung in die Gruppe der Naevi bedeutet die Entscheidung im Sinne einer kongenitalen Mißbildung. Ob Fehlbildung infolge Abtrennung und Verlagerung von Gewebsteilen während der Embryonalzeit (Choristom), ob Hamartom im Sinne Albrechts ist nicht ohne weiteres zu klären. Fische-Köln hat einen primären Epithelkeim der Epidermis als Ausgangspunkt der Geschwulst angenommen." Dies entspricht nach der Ansicht von Gans der Gabeltheorie von E. Hoffmann.

Von den in Kombination mit tuberöser Sklerose vorkommenden pathologischen Veränderungen in anderen Organen sollen nach Kufs in den weitaus meisten Fällen Nierenmischtumoren vorgekommen sein, relativ häufig, aber seltener Rabdomyome des Herzens (Fälle von Recklinghausen, Cäsaris Dehmel, Ponfik u. a.). Nach Nürnberg sollen die Fibromyome der Nieren in etwa $^1/_3$ der Fälle mit Myomen in anderen Organen (Magen und Uterus) auftreten. Die Tumoren des Herzens kämen nur deshelb seltener vor, da die Individuen mit derartigen Herzmißbildungen meistens kein hohes Alter erreichen. Steinbiß fand allerdings trotzdem in 22 von 30 Fällen Herztumoren in Verbindung mit tuberöser Sklerose. Anatomisch soll es sich bei diesen Tumoren um sehr kleine Geschwülste handeln, die als Rabdomyome angesprochen werden. Bielschowsky fand Pankreastumoren in Gesellschaft von Herz- und Nierengeschwülsten, ein Lungenadenom Kikuzawa und Takigawa ebenfalls neben Herz- und Nierentumoren und einem Lipom des Herzens. Tadaschi beobachtete neben mononucleären Infiltraten im Moykard Neigung zu cystischen Veränderungen und Atrophie des Epithels der Schilddrüse, vorzeitige Involutionserscheinungen in der Thymus und Hypertrophie der Markschicht der Nebenniere. Rabdomyome fanden neben anderen Tumoren auch Fabing und Lopez. Gottlieb will neben einem Retinatumor eigenartige osteoporotische Befunde am Schädel und an den Extremitäten gesehen haben.

Aus den in der Literatur beschriebenen Fällen müssen wir zu der Ueberzeugung kommen, daß in den weitaus meisten Fällen von tuberöser Sklerose auch andere Organe außer dem Gehirn miterkranken. Deshalb ist es von ausschlaggebender Bedeutung,

bei Patienten mit nur leisestem Verdacht auf tuberöse Sklerose neben der psychischen Untersuchung eine allgemeine vorzunehmen. Josephy schlägt vor, daß andererseits in allen Fällen, in denen die Sektion Mischgeschwülste an den Organen ergibt, nach den Veränderungen der tuberösen Sklerose im Gehirn geforscht wird.

Ein Nebeneinandervorkommen aller Veränderungen der Haut und aller Organe mit gleichzeitiger Epilepsie und Schwachsinn aller drei Grade ist nicht selten beobachtet worden. Allerdings beschreibt Kirpicznik Fälle, in denen maligne Tumoren mit gleichzeitiger Epilepsie einhergehen. Bolsi und Beneditti sahen einen Fall mit Nierengeschwulst und den typischen Veränderungen der tuberösen Sklerose im Gehirn, der ohne psychische Störungen verlaufen war.

Die Veränderungen des Augenhintergrundes hat van der Hoeve zum ersten Male beschrieben. Die histologischen Veränderungen bei tuberöser Sklerose beständen

1. in einer Verdickung der Nervenfaserschicht, die nur Fasern enthalte,
2. in Geschwülsten, die aus Nervenfasern und Zellen bestünden, die sich auf der Papille entwickelten und in der Netzhaut meistens aus der Nervenfaserschicht stammend öfters die Ganglienzellenschicht, seltener auch die innere Körnerschicht einbezögen,
3. in Entzündungsherden im Ciliarkörper,
4. in Entzündungsmembranen im Blut- und Glaskörper und
5. in ödematösen und cystösen Degenerationen.

Schob hat bei seinen Untersuchungen festgestellt, daß kleinste flache und auch kleinste erhabene Geschwülstchen vorkämen. Bei seinen Fällen waren die Tumoren ausschließlich auf die Nervenfaserschichten beschränkt, die Ganglienzellenschicht war erhalten, die Ganglienzellen zeigten also keine Veränderungen, große atypische Zellen, wie sie in den Herden des Gehirnes charakteristisch seien, wurden nicht gefunden. Die Netzhauttumoren zerfallen in zwei Schichten: 1. einer gefäßärmeren breiteren dichteren kernreicheren Schicht unter der Membrana limitans interna und 2. eine gefäßreichere schmale lockere und manchmal weitmaschig gebaute Zone, die zwischen Nervenfaser und Ganglienschicht eingebettet liegt. Die Grundsubstanz der kernreichen ersten Schicht sei relativ homogen und senkrecht auf die Membrana limitans interna gestreift und mit zahlreichen Kernen durchsetzt. Dicht unter der Membrana limitans interna lägen die Kerne stellenweise parallel, meist aber senkrecht zur Oberfläche. In den tieferen Lagen seien sie

in Haufen und Zügen angeordnet, die parallel zur Oberfläche laufen. Diese Schicht lasse drei Gewebsbestandteile erkennen, Kerne, Plasmaanhäufung um die Kerne und eine fibrilläre Streifung. Die Kerne seien teils groß, blasig und chromatinarm, teils aber kleiner und dafür aber chromatinreicher. Die Zellformen seien mannigfach, bald rund, oval, langgestreckt und gekrümmt und hätten Hantelformen neben anderen Gestalten. Die größten Zellen der Rinden- und Markherde im Gehirn fehlten ganz. In den lockerer gebauten Partien habe die Grundsubstanz einen ausgesprochen reticulären Bau, der so zustandekäme, daß eine ödematöse Durchtränkung der Grundsubstanz entstände. An größeren Tumoren habe er eine Fünfschichtung beobachten können; an der Basis über der Ganglienzellenschicht eine schmale lockere kernreiche Schicht, darüber eine cystische reticuläre Zone, dann als Mittelschicht wieder eine kernreichere dichtere Schicht, dann wieder eine reticuläre und ganz außen eine kernreiche dicke Zone. In seinen Beobachtungen stimmt Schob mit van der Hoeve überein. Die Tumoren nähmen ihren Ausgang von der Nervenfaserschicht.

Diese Augenhintergrundtumoren sind von so zahlreichen anderen Autoren (Kuchenmeister, Rintelen, Boremans, Dyckmans, van Bogaert, Ley, Bau Prussak, Lorensen, Lopez, Gottlieb, Bouwdijk) in Verbindung mit tuberöser Sklerose beobachtet worden, daß ihre Anwesenheit beim gleichzeitigen Vorhandensein noch anderer Symptome die Diagnose tuberöse Sklerose wesentlich erhärtet, und deshalb dürften die Fundusuntersuchungen aus diesem Grunde niemals außer Acht gelassen werden. Jedoch sind Augenhintergrundsveränderungen allein kein genügender Beweis für die Annahme, daß tuberöse Sklerose vorliegt, denn sie kommen auch vielfach bei otogenen intrakraniellen Komplikationen vor.

Zu erwähnen wären in diesem Zusammenhang noch die nahen Beziehungen der tuberösen Sklerose zur Recklinghausenschen Krankheit. Die Hautanomalien, die beide Krankheiten aufweisen, sind oft so ähnlich, daß u. a. Bielschowsky zu dem Schluß kommt, daß nicht wenige verwandtschaftliche Beziehungen zwischen beiden bestünden. Allerdings sei bei der Recklinghausenschen Krankheit ein häufigeres familiäres Auftreten zu beobachten. Ihr Verlauf sei ein langsam fortschreitender, jedoch etwas rascher als bei der tuberösen Sklerose. Aber wie bei dieser flackere auch bei ihr der Wucherungsprozeß bald da, bald dort lebhafter auf, wie das plötzliche Wachstum einzelner Geschwülste zeige. Sie sei auch gepaart mit psychischen Erscheinungen, angeborener Geistesschwäche, Idiotie und Epilepsie. Sowohl Klinik als auch Pathogenese beider Krankheiten ließen auf eine enge Verwandtschaft

beider Krankheiten schließen, die nur in einem congenitalen Moment ihre gemeinsame Wurzel haben könnten.

Wie schon oben erwähnt, hat Bielschowsky das größte Verdienst um die Erforschung der Veränderungen des Gehirnes bei tuberöser Sklerose. Makroskopisch kann man an einem Gehirn, das an tuberöser Sklerose erkrankte, folgende Veränderungen wahrnehmen: Gehirnwindungen sind teilweise verdickt, sehen aus wie hypertrophisch, in der Rinde finden sich mehr oder weniger große Knötchen. Die verdickten Stellen sind meistens auch von härterer Konsistenz als die nicht erkrankten Teile und zeigen auch sehr oft Einziehungen oder Dellen. Pellizzi, Bielschowsky und Gallus machen bei der Einteilung der Herde einen deutlichen Unterschied erstens zwischen hypertrophischen Gyri und zweitens solchen, welche die Gestalt circumscripter Knoten haben und durch Randfurchen gegenüber den benachbarten Rindenpartien scharf begrenzt erscheinen.

Die mikroskopische Durchforschung von Gehirnen mit tuberöser Sklerose ist ebenfalls das Verdienst Bielschowskys. Die von ihm erzielten Resultate stimmen auch im wesentlichen überein mit denen anderer Autoren, wie Josephy, Bonfigli, Pellizzi u. a. Es wurde von allen genannten Autoren eine große Unordnung der Lagerung und Desorientierung der Nervenzellen, enorme Gliawucherung in den sklerotischen Zonen, weniger stark in den übrigen Teilen der Rinde, Anwesenheit großer atypischer Zellen in den sklerotischen Herden, Entzündungsprozesse der weichen Hirn- und Rückenmarkhaut und Bildungsanomalien festgestellt. Eine enorme Wucherung der Neuroglia ist der wichtigste Befund bei der Sklerosis tuberosa. Bonfigli stellt neben den Veränderungen in der Anordnung der Nervenzellen in den zwei von ihm beschriebenen Fällen regelmäßig schwere Veränderungen in der Form und Struktur der Ganglien fest, und zwar in der Hauptsache zentrale und peripherische Chromolyse sowie teilweise Zerstörung der Neurofibrillen. An den erkrankten Stellen fällt ein starker Ausfall von Ganglienzellen ins Auge, und die vorhandenen sind immer atrophisch und sklerosiert. In den Randpartien der Herde sind starke Anhäufungen von Gliakernen beobachtet worden. In der Lamina zonalis, die an der Grenze zwischen gesunden und erkrankten Abschnitten eine beträchtliche Verbreiterung aufweist, befinden sich Gliazellen, die in großer Menge von Fasern eingebettet sind, so daß Josephy von Formen von „gekreuzten Schwertern“ oder „zerzausten Haaren“ spricht. Die Gefäße sind in den hypertrophischen Windungen meistens nicht verändert. Ist in erkrankten Stellen die Gliawucherung noch mehr ausgebildet und durchsetzt sie alle

Rindenschichten gleichmäßig, dann sind an den Windungskuppen die Vertiefungen oder Eindellungen zu sehen.

Beim Studium der Zellformen in den erkrankten Herden sind verschiedene Arten gefunden worden, von denen die einzelnen Autoren, wie Bonfigli, Bielschowsky, Josephy u. a. wieder verschiedene Abarten beschrieben haben. Doch stimmen sie alle darin überein, daß die erkrankten Herde alle je nach Lagerung des Herdes von den einzelnen Formen mehr oder weniger kleine Gliazellen, große plasmareiche Astrozyten, große atypische Zellen, atypische Ganglienzellen und dysgenetische Zellen aufweisen.

Die großen, sehr plasmareichen Astrozyten mit zahlreichen für diese Zellform charakteristischen Fortsätzen kommen in sehr geringer Menge im Stratum zonale, ganz vereinzelt in den mittleren und sehr reichlich in den tiefen Rindenschichten vor. Es gibt zwei- und mehrkörnige Exemplare. Die Kerne weisen gelegentlich unregelmäßige Formen auf.

Die großen atypischen Zellen sind in allen Herden, besonders aber in dem Stratum zonale und in den tieferen Schichten gefunden worden. Sie sind von nicht unerheblicher Größe, ihr Zelleib ist rundlich bis oval und bei Bielschowskyfärbung lassen sie keine Fibrillen erkennen. Meist haben sie zwei oder mehr plumpe Ausläufer, die sie den großen Astrozyten ähnlich machen.

In geringerer Menge kommen die atypischen Ganglienzellen vor. Sie sind deutlich kenntlich an ihren intrazellulären Fibrillen, den langen Dentriden und an ihrer Größe. Neben diesen kommen noch ganz vereinzelt Nissl-Schollen, Pyramiden und auch birnförmige Gebilde vor.

Die dysgenetischen Zellen kommen nach Bielschowsky bei tuberöser Sklerose nicht vor, während sie andere Autoren, so von Meduna, beschrieben haben und sie von diesen sogar für eine der wichtigsten Pfeiler ihrer Theorie über die tuberöse Sklerose angesehen werden. von Meduna nimmt hierbei noch eine Sonderstellung ein, indem er im Gegensatz zu Josephy bestreitet, daß es sich hierbei um Uebergangsformen zwischen Glia- und Nervenzellen handelt. Zellformen, die zur Hälfte Glia-, zur anderen Hälfte Nervenzellen seien, gäbe es nicht. Es sei eine falsche genetische Vorstellung und habe zur Voraussetzung, daß eine Verwandlung von Glia- in Nervenzellen und umgekehrt möglich wäre. von Meduna beschreibt nun diese dysgenetische Zellform als ein etwas in die Länge gezogenes Gebilde mit polarisierten Fortsätzen einen großen mit Nucleolus versehenen Kern und

sagt, daß man im ersten Moment an eine Nervenzelle denken könnte. Die gefransten Fortsätze in der Mitte des Zellkörpers und insbesondere die auf diesen sitzenden Dornen, die nur bei Mikroglia zu sehen seien, ließen aber auch die Ansicht zu, daß diese Zelle dennoch als Gliazelle angesprochen werden könnte. Es würden also Vertreter beider Theorien genügend Anhaltspunkte finden, diese Zellen als Nerven- oder Gliazellen oder auch als Uebergangsform zu definieren. Er kommt zu dem Schluß, es handele sich um nichts anderes als um die Entwicklung primitiver Elemente in einer vollkommen uncharakteristischen Richtung. Infolge Mangels der Spezialisierung komme es zu einer auffallenden Hypermorphose.

Vogt stellt über die Genese der großen Zellen folgende Theorie auf, die sich mit der Ansicht Medunas fast deckt und deshalb zitiert werden soll: „Die Natur der großen Zellen macht der Erklärung mit die meisten Schwierigkeiten. Ihre Charaktere liegen nicht nach einer bestimmten Richtung; sie sind bald mehr Ganglienzellen (Neurofibrillen), bald mehr gliöser Natur, ähnlich den Gliomzellen. Sie von den Neuroblasten allein abzuleiten, scheint mir daher wenig plausibel. Eine einstweilen allerdings nur mit Reserve zu äußernde Vermutung, daß sie vom Neuralepithel vor der Trennung der Elemente in Spongio- und Neuroblasten sich ableiten, würde jenen Befunden weniger widersprechen."

Des weiteren sicherte Bielschowsky unsere Erkenntnisse der Pathogenese der tuberösen Sklerose.

In der Erklärung der Entstehung der Krankheit könne man die in der Literatur vorkommenden Theorien in drei Gruppen zusammenfassen:

1. als die entzündlich-vasculäre,
2 als die neoplastische,
3. als die teratoplastische.

Die entzündlich-vasculäre Theorie vertrat der Entdecker der tuberösen Sklerose, Bourneville, und erklärte sie als den Ausdruck einer chronischen, bereits im Foetalleben einsetzenden Encephalitis. Auch Brissaut und Scarpatetti vertraten diesen Standpunkt und legten den Beginn dieses Prozesses in die Zeit, wo sich die sekundären und tertiären Furchen bilden. Für Scarpatetti ist die Bildung der Rindenherde eine Folgeerscheinung primärer syphilitischer Gefäßveränderungen, die hämorrhagische Durchtränkung zur Folge haben. Sekundär soll sich dann eine „reaktive Entzündung" entwickeln, durch welche eine große Menge von Stützgewebe produziert werden soll. Der Entzündungstheorie ähnlich ist die von Campell vertretene Gefäßtheorie. Er ver-

legt den Ausgangspunkt der Erkrankung in die Zellen der Gefäßwände; dabei stellt er sich das so vor, daß von Blut- und Lymphgefäßen ausgehende Wucherungen des Endothels Anlaß zur Proliferation der Neuroglia geben.

Die neoplastische Erklärung vertrat als erster Hartdegen. Zeitlich fällt seine Veröffentlichung mit der von Bourneville zusammen. Er bezeichnet die Neubildung als Ganglionneuroma, und der Fall, über den er berichtete, wurde erst später als tuberöse Sklerose diagnostiziert. Pathogenetisch hält er die gefundenen Tumoren für lokale Mißbildungen des Gehirnes, deren Entstehung in das spätere Foetalleben verlegt werden müsse. Er gibt den nervösen Gewebsbestandteilen die Schuld an den Neubildungen. Chaslin, Berdez, Sailer u. a. sehen in den hyperplastischen Vorgängen in der Glia die wesentliche Seite des Prozesses. Die Hyperplasie der Glia wird als eine Folge embryonaler Wachstumsstörung aufgefaßt.

Der Hauptvertreter der teratoplastischen Hypothese ist Pellizzi. Er faßt als Primäres des Prozesses die Veränderung der nervösen Parenchymbestandteile auf, aus welcher die Desorientierung der Gewebszellen hervorgehe. Die Gliawucherung erfolge sekundär. Die vorhandenen großen Zellen hält er für unausgereifte Ganglienzellen. Die Anlage der Herdbildung legt er in den 9. Foetalmonat und in die ersten Monate der Geburt. Nach ihm sind Geitlin und Vogt eifrige Verfechter dieser Mißbildungstheorie. Geitlin hält das Wachstum der Herde mit Beendigung des Foetallebens für abgeschlossen. Dafür spreche das Verhalten der großen Zellen, der Faserreichtum der Glia bei geringem Kerngehalt, das Fehlen der Astrozyten und der Mangel eines fettigen Zerfalles der Parenchymbestandteile. Aehnlich äußert sich auch Stertz. Alzheimer tritt ebenfalls für die Theorie der embryonalen Fehlbildungen ein und sieht den Ausgangspunkt der Prozesse in einer mangelhaften Differenzierung der Neuro- und Spongioblasten, die zu der Ueberwucherung der Stützsubstanz über die Parenchymelemente führe. Bielschowsky kommt auf Grund reichhaltigen Materials und sehr genauer Forschung zu der Ansicht, daß es sich beim Prozeß der tuberösen Sklerose um eine Anomalie im Entwicklungsgang der Neuro- und Spongioblasten handele und daß ein enges Ineinandergreifen von Mißbildung und Neubildung bestehe. Er nennt diesen Prozeß „Dysplasie mit blastomatösem Einschlag". Im Gegensatz zu früheren Autoren hält er den Prozeß mit dem Abschluß des Foetallebens nicht für abgeschlossen, sondern sieht überall Zeichen dauernder Weiterentwicklung. Diese Ansicht werde durch die Anwesenheit faser-

bildender Astrozyten, die in allen Schichten der Herde, besonders aber in den Randzonen vorkommen, erhärtet. Für die tuberöse Sklerose sei weiter eigentümlich, daß die in ihrer Entwicklung gestörten Spongioblasten eine ausgesprochene blastomatöse Wachstumstendenz zeigen, die sogar noch nach der Geburt zur Geltung kommen könne. Dies sei allerdings nur so zu verstehen, daß sich nur schon während der Foetalzeit angelegte Herde weiterentwickeln, neue aber nicht mehr gebildet werden könnten. Eine mangelhafte Differenzierung und Migration der Spongioblasten sei auch für die mit der tuberösen Sklerose verwandte Neurofibromatosis bemerkenswert, nur daß hier die Störung in einer späteren Entwicklungsperiode einsetze. Als Zeitpunkt für die Manifestation der tuberösen Sklerose glaubt Bielschowsky in voller Uebereinstimmung meit anderen Autoren, so Hartdegen, Pellizzi und Vogt, die letzten Monate des Foetallebens annehmen zu müssen. Eine so enge Beziehung zu der Bildung der Tertiärfurchen und Windungen hält er aber nicht für erwiesen. Ihm scheint wahrscheinlicher, daß ein ganz anderes Entwicklungsmoment der spätesten Entwicklungsperiode mit der Herdbildung in engerem Zusammenhang stehe, nämlich die Markreifung der Nervenfasern. Für diese Annahme spräche auch die Tatsache, daß sich die Plaques fast ausschließlich in spätreifenden Hemisphären entwickeln. von Meduna erblickt das Wesen der tuberösen Sklerose in einer endogenen Entartung, deren Beginn er aber zum Unterschied von Bielschowsky in die früheste Periode der Foetalzeit legt. Diese endogene Entartung beträfe sowohl die ektodermalen, als auch die endo- und mesodermalen Gebilde. Die endogene Entartung komme als Entwicklungshemmung und fehlerhafte Entwicklung zum Ausdruck. In dem fehlerhaft entwickelten Gewebe entständen dann die Geschwülste.

Von den in Verbindung mit tuberöser Sklerose vorkommenden Geschwülsten ist besonders zu nennen das Spongioblastoma disseminatum. Die Erforschung dieses Tumors ist besonders das Verdienst von Globus, J. Strauß und Selinsky. Diese beschrieben 11 Fälle von Gehirngeschwülsten, bei denen zum Teil voll entwickelte, zum Teil abortive tuberöse Sklerose vorlag. Der histologische Befund ergab, daß der in Verbindung mit tuberöser Sklerose gefundene Tumor Zellelemente enthält, die als typische Abkömmlinge der Spongioblasten und Neuroblasten diagnostiziert werden konnten. Deshalb wurde auch von Globus der Name disseminiertes Spongioblastom vorgeschlagen. In gewisser Beziehung habe es auch bestimmte Aehnlichkeit mit dem Spongioblastoma multiforme, das nur aus den Spongioblasten, d. s. unvollständig differenzierte Gliaelemente, besteht. Beiden Geschwulst-

arten gemeinsam seien Zellformen, wie birnförmige und Riesenzellen und die etwas mehr differenzierte Glia. Der wichtigste Unterschied aber sei der, daß das Spongioblastoma disseminatum fast immer in Gesellschaft der tuberösen Sklerose anzutreffen sei. In diesem Zusammenhang darf nicht unerwähnt bleiben, daß Bielschowsky in seinen Abhandlungen zur Pathogenese und Morphologie der tuberösen Sklerose die Ansicht vertrat, daß in Gehirnen mit dem einzigen pathologischen Befund einer gliogenen Geschwulst bei genaueren Nachforschungen auch die charakteristischen Knötchen der tuberösen Sklerose zu finden wären. Dies wurde auch durch die Arbeiten von Globus und Strauß bestätigt, die in 3 Fällen von gliogenen Tumoren weit ab von diesen in ferneren Regionen größere und kleinere Knötchen feststellten, deren histologische Untersuchung riesige, auch sonst atypische Glia- und Nervenzellen das Resultat war. Und zwar wurden die Knötchen weit ab vom eigentlichen Tumor gefunden, so daß mit Sicherheit angenommen werden muß, daß eine Verbindung nicht bestehen konnte. Auch Globus, Strauß und Selinsky gingen bei ihren Untersuchungen von diesem Gedanken aus und fanden in 11 Fällen die Bestätigung für die von Bielschowsky aufgestellte Hypothese; denn es wurden in den tuberösen Gehirnen Symptome gefunden, die auf deutlich lokalisierbare Gehirnherde schließen ließen. Umgekehrt teilt auch Berliner Beobachtungen mit, wo bei klinisch-diagnostizierbaren Hirntumoren die anatomische Untersuchung eine Vergesellschaftung des Tumors mit tuberöser Sklerose ergab. Dies ist auch wichtig im Hinblick auf die Vorstellung Bielschowskys, die auch von anderen Autoren, wie von Globus u. a., geteilt wird, daß die tuberöse Sklerose eine blastomatöse Erkrankung des Zentralnervensystems ist. Die neben den kleineren und größeren typischen Knötchen gefundenen gut entwickelten und scharf umschriebenen Tumoren werden als deutliche örtliche Steigerung der der tuberösen Sklerose charakteristischen Veränderung aufgefaßt. Die Untersuchungen von Globus, Strauß und Selinsky ergaben Anhaltspunkte hierfür. Die Struktur der im Verein mit tuberöser Sklerose angetroffenen Geschwülste war vielfach ähnlich der Struktur, die die Knötchen der tuberösen Sklerose aufweisen. Nach Josepsy können Ventrikeltumoren und vor allen Dingen auch die Kleinhirnveränderungen erhebliche Kalkeinlagerungen aufweisen und dadurch unter Umständen schon im Röntgenbild sichtbar werden.

Nachdem nun im wesentlichen die Symptome, die Schädigungen sowie die Pathogenese der tuberösen Sklerose beschrieben worden sind, sei noch kurz auf das Vorkommen der Erkrankung eingegangen. Die Krankheit kommt sehr selten vor. So hat Gallus

bis 1913 nur über 78 Fälle berichtet, die er aus der Literatur zusammengestellt hat. Nach Josephy soll sich die Zahl ungefähr verdreifacht haben. Steinbiß hat in 10 Jahren an den Bodelschwinghschen Anstalten in Bielefeld, in denen nur Epileptiker und Schwachsinnige untergebracht sind, 21 Fälle gesehen, was er als Beweis für die Seltenheit der Erkrankung ansieht.

Die Prognose, die für die tuberöse Sklerose zu stellen ist, wird von allen Autoren als trostlos bezeichnet. Die Epilepsie, der Schwachsinn und auch die Erkrankung der Organe schreiten schnell fort, so daß diese Kranken im allgemeinen kein hohes Alter erreichen.

Bielschowsky und Gallus gaben 1913 eine Statistik über Lebensdauer und Todesursache bei tuberöser Sklerose heraus, die angeführt werden soll.

Es starben unter	5	Jahren	22,
im Alter von	6—10	„	13,
„ „ „	11—15	„	12,
„ „ „	16—20	„	11,
„ „ „	21—25	„	9,
„ „ „	26—30	„	6,
„ „ „	31—35	„	1,
„ „ „	36—30	„	—,
„ „ „	41—50	„	2,
„ „ „	51—60	„	—,
„ „ „	61—70	„	1,
	über 71	Jahre	1.

Ueber die Todesursachen selbst gibt folgende Zusammenstellung von Bielschowsky Auskunft:

Im Status epilepticus oder im Anfall starben	20,
an Meningitis	2,
an Tuberkulose	19,
an nicht tuberkulösen Erkrankungen der Atmungsorgane, besonders Pneumonie	11,
an Urämie und Hytrops	5,
an akuten Infektionskrankheiten	5,
an den Folgen von Operationen und durch Unglücksfall	4,
an Enteritis	4,
an Marasmus	1,
an Diabetes	1,
an Carcinoma ventriculi	1,
an unbekannten Krankheiten	6.

Die Verfasser nehmen an, daß die Lebensdauer um so niedriger ist, je früher die Krankheitserscheinungen einsetzen und je mehr

die Vorfahren schon mit der Krankheit behaftet waren. Daß es sich hierbei um eine Erbkrankheit handelt, wird von keinem ernsthaften Forscher mehr angezweifelt.

Um über den Erbgang der tuberösen Sklerose Gewißheit zu erlangen, war es nötig, genaue Nachforschungen in den Sippen an tuberöser Sklerose Erkrankter anzustellen und an Hand der gefundenen Resultate nachzuweisen, daß es sich tatsächlich um eine Erbkrankheit handelt. Besondere Verdienste haben sich Fabing, Howard, Kirpicznik, Bouwdijk, Bastiaanse, Borrmanns, Dykmanns, van Bogaert, Ley, Berg, Schuster, Koenen und Kufs u. a. bei diesem Teil der Erforschung der Krankheit erworben. Im Folgenden sollen in Kürze Resultate dieser Erbforschung angeführt werden.

Kirpicznik beschreibt folgenden Fall: 28jähriger Bürodiätar erkrankt als Soldat an epileptischen Krämpfen und später Nierenmischtumor, der sich stark vergrößert und Tod durch Urämie zur Folge hat. Vater des Patienten starb nach Nierenoperation. Sektion ergab typische Veränderungen durch tuberöse Sklerose des Gehirns, Nierentumor konnte als Nierenmischtumor diagnostiziert werden, wie er bei tuberöser Sklerose gefunden wird. Kirpicznik und Kufs nehmen direkte Vererbung der Krankheit vom Vater auf den Sohn an. Berg fand Vererbung durch 3 Generationen, wobei er Unterschiede im Auftreten der klinischen Erscheinungen feststellte. Großvater war geistig normal, erkrankte an einem Nierentumor und starb im Alter von 66 Jahren. Sohn hatte ebenfalls Nierenveränderungen, Hirnveränderungen traten etwas zurück. Dessen Kind zeigte eine hochgradig ausgeprägte Form der tuberösen Sklerose, dagegen nur in der linken Niere einen kirschkerngroßen Tumor. Schuster beschreibt 8 Fälle, von denen zwei angeführt seien: Die Mutter und Großmutter des Probanden zeigten Naevi, Mutters Schwester war Epileptikerin von Jugend an. Proband zeigte typisches Adenoma sebaceum und ging an typischer tuberöser Sklerose und Gliom zugrunde. Der andere Fall: Proband hat einen Onkel mit Adenoma sebaceum und Epilepsie. Zwei Schwestern des Probanden zeigen großes Muttermal. Ley berichtet von einem 38jährigen Patienten, der mit allen Symptomen der tuberösen Sklerose außer mit Intelligenzstörungen behaftet ist. Eine Tochter starb im epileptischen Anfall, zwei überlebende Töchter sind Idioten mit allen Symptomen der tuberösen Sklerose. Bouwdijk Bastiaanse führt einen Fall an, in dem die Vererbung der tuberösen Sklerose durch drei Generationen klar aufgezeigt wird. Der Vater des Probanden und dessen Eltern waren Trinker. Mehrere von diesen waren zeitweise in Irrenanstalten

untergebracht. Die Mutter stammte aus einer durch Trunksucht, Syphilis, Geisteskrankheiten und Tuberkulose vorbelasteten Familie. Der Vater machte eine Nierenoperation durch (Nierenmischtumor) und starb im Status epilipticus. Von den 9 Kindern sind 6 an tuberöser Sklerose erkrankt und zeigen alle Symptome. Die dritte Tochter hat 5 Kinder, davon hat eine 3jährige Tochter zeitweise Anfälle von petit mal ohne Hauterscheinungen. Fabing berichtete folgenden Fall: Mutter von Zwillingen hat kleine Fibrome an Hals und Nasolabialfalte, zweitälteste Schwester hat ein Melanom in der Interglutaealfalte, eine Tante mütterlicherseits litt an Epilepsie. Die Zwillinge zeigen beide Adenoma sebaceum im Gesicht, Naevi, epileptische Anfälle und Intelligenzstörungen, die fortschreiten. Kufs beschreibt 2 Fälle. In dem einen liegt ein klassischer Fall von tuberöser Sklerose vor. Vater des Probanden ist uneheliches Kind, geistig normal und zeigt Adenoma sebaceum, Fibromata pendula am Hals und eine große Anzahl brauner Naevi. Vaters Vater ist nicht bekannt. Vaters Mutter ist frei von geistigen Störungen und Hautanomalien. Die Mutter des Probanden ist ebenfalls geistig gesund und hat ein gesundes außereheliches Kind mit in die Ehe gebracht. Die Krankheit muß in der väterlichen Richtung verfolgt werden. In dem zweiten Falle handelt es sich ebenfalls um einen sogenannten klassischen Fall. Der Bruder des Patienten zeigt ebenfalls Adenoma sebaceum. Der Vater des Probanden starb mit 55 Jahren an Herzlähmung. Er soll seit dem 35. Lebensjahr an Krämpfen gelitten haben, die in späteren Jahren länger andauerten. Hautveränderungen, wie sie Proband zeigt, habe die Mutter des Probanden nicht in Erinnerung. Dagegen wisse sie genau, daß die Mutter ihres Mannes dieselben Hautanomalien wie Proband gezeigt habe. In der Ascendenz der Mutter des Probanden hat sich nichts Krankhaftes feststellen lassen. Koenen stellt bei derselben Familie 6 Krankheitsfälle unter den Familienmitgliedern fest, die auf drei Generationen verteilt sind.

Aus diesen zum Teil dem oben angeführten Schrifttum entnommenen, zum Teil aus eigener Beobachtung ihm bekannt gewordenen Fällen kommt Kufs zu dem Schluß, daß der Erbgang der tuberösen Sklerose dominant-heterophär sei. Er nimmt weiter an, daß in Fällen, wo keinerlei Anzeichen einer tuberösen Sklerose in der Ascendenz feststellbar sind, aber Kinder im jugendlichen Alter gestorben sind, entweder diese Träger der Krankheit gewesen seien oder daß Manifestationen der Erkrankung bei „Gesunden" in der Familie übersehen worden oder daß Krankheitsträger totgeboren worden seien.

Anschließend sei nun auf einen bisher unveröffentlichten Fall tuberöser Sklerose näher eingegangen.

Die 7jährige E. M. wurde zu Beginn des Jahres 1936 von der Mutter in die Sprechstunde der Psychiatrischen und Nervenklinik gebracht mit der Diagnose Epilepsie. Die Mutter gab an, ihr Kind, das das einzige sei, leide seit etwa 2 Jahren an epileptiformen Anfällen. Nach anderer Lesart sollen die Anfälle schon im Lebensalter von $1\,^1/_2$ Jahren begonnen haben. Das Kind habe dabei außerdem immer Nickbewegungen mit dem Kopfe gemacht und habe an Zuckungen einzelner Glieder gelitten. Die Anfälle sollen verschieden lang dauern, bald nur ganz kurz, bald lang anhaltend und mit tiefer Benommenheit. Der klinische Verlauf sei sehr verschiedenartig, bald krampfe das Kind nur mit den Händen, bald liege es wieder vollkommen steif am ganzen Körper da. Auch absenceartige Zustände wären beobachtet worden. Bezüglich des sonstigen Zustandes wußte die Mutter nicht viel anzugeben. Auf Befragen gab sie zu, daß ihr Kind seit einigen Jahren auch psychisch verändert wäre. Es sei eigenartig unruhig und fahrig geworden, habe an nichts mehr recht Freude, brause leicht auf, schreie und stampfe dann mit den Füßen. Sie, die Mutter, habe auch gefunden, daß das Kind geistig nachgelassen habe. Es wirke manchmal direkt „tappsig".

Körperlicher Befund:

Das Mädchen war für sein Alter leidlich gut entwickelt, vielleicht etwas zu klein; der Ernährungs- und Kräftezustand war etwas reduziert. Es bestanden keine Oedeme und keine Exantheme.

Der Kopf war normal konfiguriert, frei beweglich und nirgends druck- oder klopfempfindlich. Im Gesicht fand sich ein nicht sehr ausgeprägtes, aber immerhin typisches Adenoma sebaceum, links und rechts der Nase und auf der Oberlippe; die einzelnen Knötchen waren noch klein, kaum hirsekorngroß. Weiterhin war noch ein größerer pigmentierter Naevus an der linken Stirnkopfhaargrenze festzustellen. Irgendwelche Narben waren nicht festzustellen.

Die Augen waren frei und koordiniert beweglich. Die Pupillen waren rund, mittel- und gleichweit, reagierten prompt auf Lichteinfall und Convergenz. Die Conjunctival-, Corneal- und consensuellen Lichtreflexe waren positiv. Zur Untersuchung des Augenhintergrundes wurde E. M. in die Universitäts-Augenklinik Erlangen überwiesen. Der Vorstand dieser Klinik, Prof. Fleischer, teilte als Befund mit: „Ich finde in der Netzhaut rechts kleine Veränderungen: keine Geschwülstchen, aber einige kleine runde atrophische Herdchen an der Adernetzhautgrenze, ein solches beginnendes auch am temporalen Papillenrand, vielleicht ist dieses

eine beginnende kleine Wucherung, außerdem besteht rechts eine leichte Trübung des Papillengewebes (Glia?) mit Verdichtung der Gefäßscheide."

Die Facialisinnervation war intakt. Trigeminusdruckpunkte wurden nicht gefunden. Die Zunge war feucht, leicht belegt und wurde gerade vorgestreckt. Würg- und Rachenreflexe waren positiv. Das Zahnfleisch sah namentlich über den oberen Schneidezähnen eigenartig gewuchert aus. Auf der korrespondierenden Seite des Gaumens war eine deutliche fibromatöse Wucherung zu finden. Die Sprache war etwas breit, artikulatorisch nicht ganz sauber.

Gehör, Geruch und Geschmack waren anscheinend nicht gestört.

Die Schilddrüse war nicht vergrößert.

Der Brustkorb war genügend gewölbt. Beiderseits bestanden genügende Atemexkursionen. Die Lungengrenzen waren gut verschieblich. Der Klopfschall war über beiden Lungen voll und laut. Die Aktion des Herzens war regelmäßig, nicht beschleunigt. Die Herzgrenzen waren nicht verbreitert. Die Töne waren rein, mittellaut. Der Puls war regelmäßig und gleichmäßig.

An den inneren Organen des Bauches und an den Geschlechtsorganen war ein krankhafter Befund nicht zu erheben.

Die Temperatur war während des Klinikaufenthaltes des Kindes normal.

Der Urin war frei von Eiweiß und Zucker und sonstigen krankhaften Beimengungen.

Die Muskulatur war etwas schlaff. Der Spannungszustand war normal. Die Reflexe waren durchwegs etwas lebhaft, es ließen sich aber keine Spasmen und keine Kloni feststellen. Krankhafte Reflexe der Babinskireihe ließen sich nicht auslösen. Beim Gang fiel manchmal ein eigenartiges breitbeiniges Stelzen auf. Die Motilität war nicht gestört. Fingernasenversuch und Kniehackenversuch wurden unsicher ausgeführt, einzelne Wackelbewegungen. Die Sensibilität zeigte keine Ausfälle.

Psychischer Befund:

Intellektuell war E. M. deutlich reduziert und machte einen stupiden Eindruck. Bei der Binet-Simonschen Intelligenzprüfung löste sie auch die für ihr Lebensalter erforderlichen Tests nicht; nach dieser Prüfung erschien sie etwa 5jährig.

Sie zeigte eine eigenartige Unruhe, war hypermetamorphotisch, bald hier, bald dort und war schwer zu fixieren; sie war ferner

unvernünftig, einem Zuspruch kaum zugänglich, weinerlich und widerwärtig.

Beobachteter Anfall:

Während des Klinikaufenthaltes hatte das Mädchen einen Anfall, den es während des Abendessens erlitt. Es versuchte sich an ihrer Tischnachbarin festzuhalten. Der Oberkörper sank nach vorne, die Arme lagen schlaff auf dem Schoß. Das linke Bein wurde hochgezogen, das Gesicht zuckte heftig, besonders Augen und Mund. Der rechte Mundwinkel war stark nach unten gezogen, aus dem Mund trat Speichel hervor. Nach knapp einer Minute war es wieder bei Bewußtsein, lief herum und unterhielt sich.

Nach ein paar Tagen wurde E. M. auf Wunsch der Eltern aus der Klinik entlassen.

Im März 1937 wurde in der Psychiatrischen und Nervenklinik Erlangen eine Nachuntersuchung vorgenommen. Sie ergab gegenüber dem Ergebnis der vorjährigen Untersuchung keinen im wesentlichen abweichenden Befund. Das Mädchen machte einen gut genährten Eindruck. Das im Vorjahr festgestellte Adenoma sebaceum, das als nicht sehr ausgeprägt beschrieben wurde, hat im Laufe des Jahres eine deutliche Vergrößerung erfahren, wie dies die Eltern auch selbst zugeben. Es breitet sich nunmehr auf den Wangen bis ungefähr in die Gegend des Jochbeines aus und hat auch am Mundwinkel auf das Kinn übergegriffen. Es sind kleinere und größere Knötchen festzustellen, die bis Stecknadelkopfgröße erreichen, sie sind teilweise blaß und teilweise dunkelrot. An der linken Nasolabialfalte ist ein etwa erbsengroßes rotes Knötchen zu sehen. Der Naevus an der linken Stirnkopfhaargrenze ist blaßrot gefärbt und reicht etwa $^2/_3$ über die Haargrenze heraus. Nach Angaben beider Eltern wechselt das Bild des Adenoma sebaceum öfters, sogar am selben Tag: „Es tritt der Ausschlag dann schärfer hervor oder verblaßt, so daß fast nichts zu sehen ist."

Die Pupillen waren beiderseits stark erweitert, rund und reagierten prompt auf Lichteinfall und Nase. Die Untersuchung des Augenhintergrundes ergab keine Vergrößerung der im Vorjahr festgestellten kleinen runden atrophischen Herdchen an der Adernetzhautgrenze und der „beginnenden kleinen Wucherung" am temporalen Papillenrand. Die Untersuchung der Mundhöhle ergab ein regelmäßiges intaktes Gebiß und zumindestens hypertrophisches Zahnfleisch, wenn nicht eine deutlich fibromatöse Wucherung, die sich auch auf die Gaumenseite erstreckte. Die Sprache war breit, aber sonst artikuliert. Neurologisch wurden keine Besonderheiten festgestellt.

Psychisch machte E. M. einen deutlich zurückgebliebenen Eindruck. Die Frage nach dem Alter beantwortete sie nicht, sie konnte auch nicht angeben, wie lange sie schon zur Schule geht. Nur die einfachsten Rechenaufgaben konnte sie lösen. Die Schrift war angängig, allerdings unregelmäßig. Das Lesen ging langsam und nur fehlerhaft. Nach Binet ist das Mädchen höchstens 6 jährig. Sonst war sie freundlich und zugänglich.

Verfasser suchte auch den behandelnden Arzt auf. Dieser gab an, daß die Anfälle nach der Entlassung aus der Klinik im vorigen Jahre stärker aufgetreten seien, später aber auf Injektionen von Xifalmilch hin eine deutliche Besserung eingetreten sei. Die Patientin sei in letzter Zeit nicht mehr zu ihm gekommen, da die Mutter angegeben habe, es seien keine Anfälle mehr vorgekommen.

Schließlich wurden eingehende Erhebungen über die Verwandtschaft und die Ascendenz der E. M. gemacht.

a) Sippe des Vaters:

Der Vater, K. M., Wagnergehilfe, ist ein fleißiger, ruhiger und solider Mensch, der sich angeblich vom Felde her ein Magenleiden erworben hat, das heute noch nach jeder Mahlzeit die Einnahme des bekannten Bullrich-Salzes zur besseren Verdauung der Speisen erforderlich macht. In geistiger Beziehung war er jedoch seither immer völlig gesund und auch nie nervenleidend.

Vaters Vater, J. M., Wagnermeister, wird als ein sehr fleißiger, beruflich tüchtiger und solider Mann geschildert, der wegen seines guten Rufes als Obermeister seinen Innung fungiert. Er war bis heute jederzeit geistig und körperlich gesund, auch nie nervenleidend.

Vaters Mutter, B. M., geb. E., besitzt ebenfalls gute Eigenschaften und erfreute sich seither immer geistig der besten Gesundheit. Sie machte am 6. 7. 1936 eine Ca-Operation an der linken Nasolabialfalte mit, die eine deutlich sichtbare Narbe hinterließ. Im Gesicht und am Hals sind mehrere Wärzchen, die etwa kleinfingernagelgroß sind, zu sehen; am Hals fallen 6—7 gestielte Fibrome auf. Dies ist auch bei der der erwähnten Operation vorausgegangenen Untersuchung der Universitäts-Hautklinik Erlangen festgestellt worden. Sie gibt an, daß ihr Vater Alkoholiker gewesen sei und mit 63 Jahren an Schlaganfall gestorben sei. An ihren Großvater väterlicherseits könne sie sich erinnern; er habe am linken Augenlid ein Geschwürchen bekommen und sei schließlich erblindet. Ihre Großeltern mütterlicherseits seien gesund gewesen und in hohem Alter verstorben.

Vaters Großvater väterlicherseits war Landwirt und starb im Alter von 83 Jahren infolge eines Unglücksfalles.

Vaters Großmutter väterlicherseits starb mit 82 Jahren an Altersschwäche.

b) Sippe der Mutter:

Die Mutter des Kindes, E. M., geb. E., ist geistig und körperlich gesund und zeigt keinerlei Hautanomalien.

Mutters Vater, P. E., ist Schreinergehilfe, geistig völlig normal und erfreut sich guter Gesundzeit.

Mutters Mutter, K. E., geb. G., ist ebenfalls geistig normal und ohne Hautanomalien.

Auch die Großeltern und Geschwister der Mutter der Probandin weisen keinerlei geistige oder körperliche Defekte und Hautanomalien auf.

Dagegen kann man bei sämtlichen Geschwistern des Vaters der Probandin bei sonstiger geistiger und körperlicher Gesundheit Fibrome und Wärzchen im Gesicht und am Hals feststellen. Die beiden ältesten Geschwister des Vaters verstarben im Alter von 4 bzw. $2^1/_2$ Jahren. Als Todesursache ist „Gehirnhautentzündung, der Genickstarre vorausging", angegeben. Die Mutter dieser Kinder gibt an, diese beiden Kinder hätten ähnliche, aber länger dauernde „Anfälle" gehabt, so wie sie die Probandin bis zum vorigen Jahre erlitten habe. Das älteste Kind sei im Status epilepticus gestorben; dagegen hätten sich die Anfälle bei dem zweiten Kind über 2 Monate hingezogen und seien mit Bewußtlosigkeit, tonischen und klonischen Krämpfen, Schäumen 8—10mal am Tage aufgetreten. Schließlich sei das Kind auf dem linken Auge erblindet. Hautveränderungen habe sie nicht beobachtet. Es sei ebenfalls in einem Anfall gestorben. Die Kinder seien zur Sektion freigegeben worden. Die Sektionsbefunde konnten jedoch nicht beigebracht werden.

Daß es sich im vorliegenden Fall um eine tuberöse Sklerose handelt, erscheint kaum zweifelhaft. Es bestehen ein ausgeprägtes Adenoma sebaceum, ein Naevus, Epilepsie und Schwachsinn. Man kann also diesen Fall als klassischen bezeichnen.

Bei meinen Untersuchungen über die Heredität konnte ich die Feststellung machen, daß in der Ascendenz der mütterlichen Linie keinerlei Symptome de tuberösen Sklerose vorkommen. Dagegen weisen der Vater des Kindes und seine sämtlichen Geschwister Fibrome und Wärzchen und auch Naevi auf. Die Mutter des Vaters hat neben diesen Hauterscheinungen noch eine Ca-Operation durchgemacht, hat außerdem zwei Kinder geboren, die an epileptischen Anfällen starben. Weiterhin war ihr Vater Alkoholiker, der an Schlaganfall verstarb. Ihr Großvater väterlicherseits sei

außerdem auf dem Auge erblindet, nachdem sich am linken Augenlid ein „Geschwürchen“ gebildet habe. Die großväterliche Linie väterlicherseits der Probandin weist keinerlei belastende Momente auf. Nach all diesen Feststellungen ist anzunehmen, daß der Erbgang der tuberösen Sklerose in vorliegendem Fall in der Ascendenz in der großmütterlichen Linie väterlicherseits, und da wieder im männlichen Zweig, zu suchen ist.

Zum Schlusse meiner Arbeit möchte ich nicht verfehlen, Herrn Professor Dr. Meggendorfer für die Ueberlassung des Themas und seine wertvollen Anregungen meinen verbindlichsten Dank zu sagen.

Auch Herrn Oberamtmann Rhode, dem Vorstande des Gesundheitsamtes in Fürth i. B., gebührt mein bester Dank für seine freundliche Unterstützung, die er mir bei den Feststellungen der beiden Familien zuteil werden ließ. Ferner danke ich auch dem Leiter des Einwohnermeldeamtes Fürth i. B., Herrn Oberamtmann für seine Hilfe.

Schrifttum:

Alzheimer: zitiert nach Bielschowsky.

Bau Prussack: Beitrag zur Klinik der tuberösen Sklerose. Neur. polska **15**, 241; Ref. Zbl. Neur. **68**, 658.

— —: Ueber einen Fall von tuberöser Hirnsklerose mit Netzhautveränderungen und benignem Verlauf. Z. Neur. **145**, 275 (1933).

Beneditti: zitiert nach Bielschowsky.

Berdez: zitiert nach Bielschowsky.

Berg: Vererbung der tuberösen Sklerose durch 2—3 Generationen. Z. Neur. **26** (1914).

Berkwitz, Nathaniel and Rigler: Tuberous scleroses diagnosed with cerebral pneumography. Arch. of Neurol. **34**, 833 (1935). Ref. Zbl. Neur. **79**, 92.

Bielschowsky: Tuberöse Sklerose. Journ. f. Psychologie u. Neur. Bd. 20. Erg.-H. 1 u. 2.

— —: Ueber tuberöse Sklerose und ihre Beziehungen zur Recklinghausenschen Krankheit. Z. Neur. **26** (1914).

— —: Zur Kenntnis der Beziehungen der tuberösen Sklerose und Gliomatose. J. Psychol. u. Neur. **24** (1919).

— —: Zur Histologie und Pathogenese der tuberösen Sklerose. J. Psychol. u. Neur. **30** (1924).

— — und Freund: Ueber Veränderungen des Striatums bei tuberöser Sklerose und deren Beziehungen zu den Befunden bei anderen Erkrankungen dieses Hirnteils. J. Psychol. u. Neur. 24 (1918). J. Psychol. u. Neur. **24** (1918).

Bols: zitiert nach Bielschowsky.

Bonfigli: Ueber die tuberöse Sklerose des Gehirns. Mschr. Psychiatr. **27** (1910).

Boremans, Dyckmans und Bogaert: Ref Zbl. Neur. **71**, 382.

Bouwdijk-Basfiaanse: Ref. Zbl. Neur. **71**, 382.

Bourneville: zitiert nach Josephy.

Brugger: Vererbung des Schwachsinns. Fortschr. Neur. u. Psych. **9**, 93 (1937).

Busch: Morbus Pringle, subunguale Fibromatose, Papillomatose cutis et mucosae, Molluscum pendulum. Derm. Z. **62**, 8.

Buschke: Zur Kasuistik des Adenoma sebaceum. Arch. f. Derm. **70**, 142.

Chaslin: zitiert nach Bielschowsky.
Creutzfeldt: Zur Frage der tuberösen Sklerose. Ref. Zbl. Neur. **62**, 396. (1932).
Duvé und van Bogaert: Ref. Zbl. Neur. **73**, 325.
Enokow I: Ref. Zbl. Neur. **70**, 85.
Fabing: Ref. Zbl. Neur. **75**, 431.
Feländer: Zur Kasuistik des Adenoma sebaceum. Arch. f. Derm. **74**, 203.
Fischer: Die Nierentumoren bei tuberöser Sklerose. Beitr. path. Anatomie **50**.
Foz: Ref. Zbl. Neur. **68**, 229.
Gans: Histologie der Hautkrankheiten, Bd. 2. Berlin 1928.
Gallus: siehe Bielschowsky, Tuberöse Sklerose.
Geitlin: zitiert nach Josephy.
Globus and H. Selinsky: Ref. Zbl. Neur. **79**, 371.
Globus, Strauß und Selinsky: Das Neurospongioblastom eine primäre Hirngeschwulst bei disseminierter Spongioblastose. Z. Neur. **140**, 1.
Gottlieb and Lavine: Ref. Zbl. Neur. **78**, 355.
Guttmann: Haut- und Nervensystem. Handbuch der Haut- u. Geschlechtskrankheiten von Jadassohn, Bd. 4, 1933.
Hallervorden: zitiert nach Josephy.
Hartdegen: Ein Fall von multiplen Verhärtungen des Großhirns. Arch. Psychiatr. **11**, 117 (1881).
Hoeve, van der: Augengeschwülste der tuberösen Sklerose (Bourneville u. verwandter Krankheiten). Z. f. d. ges. Neur. **33**, 296.
Illing: Tuberöse Sklerose. Zbl. Neur. **80**, 523.
Jakob: Zur Pathologie der Epilepsie. Ref. Zbl. Neur. **23** (1914).
Imakita: Ref. Zbl. Neur. **68**, 228.
Josephy: Tuberöse Sklerose, Erkrankung mit blastomatösem Einschlag, in Handbuch der Neurologie von Bumke-Foerster, Bd. 16, 275.
Foerster, Bd. **16**, 275.
Koenen: zitiert nach Josephy.
Kikuzawa und Takigava: Ref. Zbl. Neur. **78**, 500.
Kirch-Hertel: Tuberöse Hirnsklerose mit verschiedenartigen Mißbildungen und Geschwülsten. Z. Path. **33**, Sond.Bd. 1923.
Kuchenmeister: Zbl. Neur. **75**, 430.
Kufs: Ueber den Erbgang der tuberösen Sklerose, zugleich ein Beitrag zur klinischen Diagnostik und Histopathologie dieser Krankheit. Z. Neur. **144**, 562 (1933).
— —: Beiträge zur Diagnostik und Variationsbreite der tuberösen Sklerose. Z. Neur. **18** (1913).
— —: Ueber heredo-familiäre Angiomatose des Gehirns und der Retina, ihre Beziehungen zu einander und zur Angiomatose der Haut. Z. Neur. **113** (1928).
Kurtz: Ref. Zbl. Neur. **73**, 325.
Lavitola: Ref. Zbl. **74**, 507.
Lhermitte: Ref. Zbl. **78**, 500.
Ley: Ref. Zbl. **71**, 381.

Lopez: Ref. Zbl. Neur. **79**, 669.
Macdonald: Ref. Zbl. **79**, 371.
Meduna: Tuberöse Sklerose und Gliom. Z. Neur. **129**, 679 (1930).
Orol: Zbl. Neur. **80**, 181.
Orzechowsky u. Nowitzki: Zur Pathogenese und pathologischen Anatomie der multiplen Neurofibromatose und tuberöser Sklerose. Z. Neur. **11**.
Pellizzi: zitiert nach Bielschowsky.
Pennachietti: Ref. Zbl. Neur. **82**, 249.
Petersen: Ref. Zbl. Neur. **78**, 500.
Ponfik: zitiert nach Josephy.
Quiroga: Ref. Zbl. Neur. **80**, 181.
Rintelen: Ref. Zbl. Neur. **80**, 656 (1936).
Sailer: zitiert nach Bielschowsky.
Scarpatetti: zitiert nach Bielschowsky.
Sherlok: zitiert nach Josephy.
Schob: Beitrag zur Kenntnis der Netzhauttumoren bei tuberöser Sklerose. Z. Neur. **95**, 731 (1928).
Schuster: zitiert nach Josephy.
Sorensen: Tuberöse Sklerose. Ref. Zbl. Neur **80**, 657.
Steinbiß: zitiert nach Josephy.
Stertz: Ein Beitrag zur Kenntnis der multiplen kongenitalen Gliomatose. Beitr. path. Anatomie **18** (1895).
Stewart: Ref. Zbl. Neur. **68**, 228; **77**, 673.
Tedeschi: Ref. Zbl. Neur. 68, 228.
Tedeschi: Ref. Zbl. Neur. **68**, 228.
Touraine et Sémana: Ref. Zbl. Neur. **82**, 501.
Verhaart: Ref. Zbl. Neur. **68**, 658.
Vogt: zitiert nach Meduna.
Weygandt: Hautveränderungen bei tuberöser Sklerose. Arch. f. Derm. **132**, 466 (1921).
— —: Der jugendliche Schwachsinn, seine Erkennung, Betrachtung und Ausmerzung. Stuttgart 1936.
Winkler: Adenoma sebaceum. Diss. Erlangen 1926.

Lebenslauf.

Geboren wurde ich am 31. 3. 1902 als Sohn des Bäckermeisters Josef Hub und seiner Ehefrau, geb. Schwertner, in Oberkratzau in Böhmen. Nach 4jähriger Volksschulzeit besuchte ich das Realgymnasium in Gablonz a. d. N., das ich mit Primareife verließ. Nach dreijähriger Lehrzeit in der Kronenapotheke in Reichenberg machte ich das Abitur am Bundesrealgymnasium in Innsbruck und studierte anschließend Pharmazie. Da ich wegen meiner damaligen tschechischen Staatsbürgerschaft die Approbation in Deutschland nicht erlangen konnte, studierte ich Zahnmedizin und Medizin an der Universität Erlangen vom S. S. 1928 bis Ende W. S. 1931/32 und bestand mein zahnärztliches Staatsexamen am 12. 2. 1932. Die Approbation als deutscher Zahnarzt erhielt ich erst am 21. 1. 1937, nachdem mein Einbürgerungsverfahren erst zu diesem Zeitpunkt abgeschlossen wurde. Zur Zeit bin ich bei den S. S.-Totenkopfverbänden in Berlin-Oranienburg als Zahnarzt angestellt.

Erlangen, den 6. April 1937.

Josef Hub.